

REBIF® 22 microgrammes/0,5 ml solution injectable en cartouche, REBIF® 44 microgrammes/0,5 ml solution injectable en cartouche, REBIF® 8,8 microgrammes et 22 microgrammes solution injectable en seringue préremplie, REBIF® 22 microgrammes solution injectable en seringue préremplie, REBIF® 44 microgrammes solution injectable en seringue préremplie. FORMES ET PRESENTATIONS : Solution limpide à opalescente. *Solution injectable SC à 22 µg/0,5 ml ou à 44 µg/0,5 ml* : cartouches préremplies de 1,5 ml, coffrets de 4. *Solution injectable SC à 8,8 µg et 22 µg* : coffret d'initiation contenant 6 doses individuelles de 0,2 ml pour Rebif 8,8 µg en solution injectable dans des seringues de 1 ml et 6 doses individuelles de 0,5 ml pour Rebif 22 µg en solution injectable dans des seringues de 1 ml, avec aiguille. *Solution injectable SC à 22 µg ou à 44 µg* : seringues préremplies de 0,5 ml, avec aiguille, boîtes de 12. **COMPOSITION :** Interféron bêta-1a. Chaque cartouche préremplie contient 66 µg (18 MUI*) ou 132 µg (36 MUI*) d'interféron bêta-1a dans 1,5 ml de solution, ce qui correspond respectivement à 44 µg/ml et 88 µg/ml. Chaque seringue préremplie contient 8,8 µg (2,4 MUI*), 22 µg (6 MUI*) ou 44 µg (12 MUI*) d'interféron bêta-1a (* : Millions d'Unités Internationales, mesuré par bio-essai CPE (effet cytopathique) par rapport au standard interne d'IFNβ-1a, calibré par rapport au standard international actuel NIH (GB-23-902-531)). L'interféron bêta-1a est produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant. *Excipients* (communs) : mannitol, poloxamère 188, méthionine, alcool benzylique (7,5 mg/cart, 1,0 mg/ser 8,8 µg, 2,5 mg/ser 22 µg et ser 44 µg), acétate de sodium, acide acétique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH, eau ppi. pH : entre 3,7 et 4,1 (cartouches) et entre 3,5 et 4,5 (seringues). Osmolarité : entre 250 mOsm/l et 450 mOsm/l. **INDICATIONS :** • Rebif est indiqué dans le traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (cf. Pharmacodynamie) (Rebif 44 µg/0,5 ml, Rebif 44 µg et coffret Rebif 8,8 µg et 22 µg). • Rebif est indiqué dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes (cf. Pharmacodynamie). Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées (cf. Pharmacodynamie). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie. ◦ **Posologie : Initiation du traitement :** *Rebif 22 µg/0,5 ml et Rebif 22 µg* : la dose devra être augmentée progressivement afin de permettre le développement de la tachyphylaxie et, ainsi, réduire les effets indésirables. *Rebif 22 µg/0,5 ml, Rebif 22 µg et coffret Rebif 8,8 µg et 22 µg* : le coffret d'initiation Rebif correspond aux besoins du patient pour le premier mois de traitement. *Rebif 44 µg/0,5 ml, Rebif 44 µg et coffret Rebif 8,8 µg et 22 µg* : afin de permettre le développement d'une tachyphylaxie et réduire ainsi les effets indésirables, il est recommandé de débiter le traitement par voie sous-cutanée à la dose de 8,8 µg, puis d'augmenter la dose progressivement sur une période de 4 semaines afin d'atteindre la dose optimale, selon le calendrier suivant :

	Titration recommandée (% de la dose optimale)	Titration de la dose pour Rebif 44 µg 3 fois/semaine
Semaines 1-2	20 %	8,8 µg 3 fois/semaine
Semaines 3-4	50 %	22 µg 3 fois/semaine
Semaines ≥ 5	100 %	44 µg 3 fois/semaine

• **Premier événement démyélinisant :** Chez les patients ayant présenté un premier événement démyélinisant, la posologie est de 44 µg de Rebif administrés 3 fois par semaine par injection sous-cutanée. • **Sclérose en plaques récurrente :** La posologie recommandée de Rebif est de 44 µg administrés par voie sous-cutanée, 3 fois par semaine. Une dose réduite de 22 µg, également administrée par voie sous-cutanée 3 fois par semaine, est recommandée aux patients qui, selon l'avis du médecin traitant (spécialiste), ne peuvent tolérer la dose supérieure. ◦ **Utilisation pédiatrique :** Aucune étude clinique ni

pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité chez l'adolescent âgé de 12 à 16 ans traité par Rebif 22 µg 3 fois par semaine par voie sous-cutanée est comparable à celui observé chez l'adulte. Les données concernant l'utilisation de Rebif chez l'enfant de moins de 12 ans sont très limitées ; par conséquent, Rebif ne doit pas être utilisé dans cette population. ○ **Mode d'administration** : Rebif solution injectable en seringue est administré par injection sous-cutanée. Rebif solution injectable en cartouche pour administration sous-cutanée est destiné à un usage multidose, soit avec le dispositif d'injection électronique RebiSmart, soit avec le stylo injecteur manuel RebiSlide après formation spécifique du patient et/ou du soignant. Le médecin doit évaluer avec le patient quel est le dispositif le plus approprié. Les patients malvoyants ne doivent pas utiliser RebiSlide à moins de pouvoir être aidés par une personne ayant une bonne acuité visuelle. Pour administrer le médicament, les instructions fournies dans la notice et les manuels d'utilisation respectifs (mode d'emploi) de RebiSmart et de RebiSlide doivent être respectées. La prise d'un analgésique antipyrétique est recommandée avant chaque injection et dans les 24 heures suivant l'injection, pour atténuer les symptômes pseudogrippaux associés à l'administration de Rebif. Actuellement, on ne sait pas combien de temps les patients devront être traités. La sécurité et l'efficacité de Rebif n'ont pas été démontrées au-delà de 4 ans de traitement. Il est recommandé d'évaluer les patients au moins tous les 2 ans au cours des 4 années suivant l'instauration du traitement par Rebif ; la décision de prolonger le traitement plus longtemps sera alors prise par le médecin traitant au cas par cas. **CONTRE-INDICATIONS** : □ Initiation du traitement pendant la grossesse (cf. Grossesse). □ Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des excipients. □ Episode actuel de dépression sévère et/ou idées suicidaires (cf. Mises en garde, Effets indésirables). **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI** : Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris un syndrome pseudogrippal (cf. Effets indésirables). Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence et leur intensité diminuent avec la poursuite du traitement. Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des troubles dépressifs passés ou présents, en particulier, s'ils ont des antécédents d'idées suicidaires (cf. Contre-indications). Dépressions et idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et être associées à l'utilisation des interférons. Il est recommandé aux patients traités par Rebif de signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients souffrant de dépression doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par Rebif et traités en conséquence. L'arrêt du traitement par Rebif devra être envisagé (cf. Contre-indications, Effets indésirables). Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'épisodes comitiaux et ceux traités par anti-épileptiques, en particulier lorsque leur épilepsie n'est pas contrôlée par un traitement de façon satisfaisante (cf. Interactions, Effets indésirables). Les patients souffrant de troubles cardiaques tels qu'angor, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie doivent être étroitement surveillés, au cas où leur état clinique se dégraderait lors de l'initiation du traitement par interféron bêta-1a. Les symptômes du syndrome pseudogrippal liés au traitement par interféron bêta-1a peuvent se révéler éprouvants chez les patients cardiaques. Une nécrose au site d'injection (NSI) a été rapportée chez des patients utilisant Rebif (cf. Effets indésirables). Afin de réduire le risque de survenue d'une nécrose au site d'injection, on conseillera aux patients d'utiliser une technique d'injection stérile et de varier le site à chaque injection. La procédure d'auto-injection par le patient doit être vérifiée périodiquement, et plus particulièrement si des réactions au site d'injection se sont produites. En cas de lésion de la peau, accompagnée d'un gonflement ou d'un suintement au site d'injection, on conseillera au patient de consulter son médecin avant de continuer les injections de Rebif. Si les patients présentent des lésions multiples, le traitement par Rebif devra être interrompu jusqu'à leur guérison. Les patients présentant une lésion unique peuvent poursuivre le traitement à condition que la lésion ne soit pas trop étendue. Dans les essais cliniques avec Rebif, l'augmentation asymptomatique des transaminases hépatiques (notamment l'alanine-aminotransférase :

ALAT) est fréquente et 1 à 3 % des patients présentent une augmentation supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). En l'absence de symptômes cliniques, le taux plasmatique d'ALAT doit être contrôlé avant l'instauration du traitement, aux 1^{er}, 3^{ème} et 6^{ème} mois de traitement, puis périodiquement. Une diminution de la dose de Rebif devra être envisagée si les ALAT dépassent 5 fois la LSN, suivie d'une ré-augmentation progressive après normalisation des transaminases hépatiques. Rebif doit être instauré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique significative, présentant des signes cliniques d'une maladie hépatique active, un alcoolisme ou ayant un taux plasmatique d'ALAT élevé ($> 2,5 \times \text{LSN}$). Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou si tout autre symptôme clinique témoin d'une atteinte hépatique apparaît (cf. Effets indésirables). Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère (cf. Effets indésirables), voire une insuffisance hépatique aiguë. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié. L'utilisation des interférons peut entraîner des perturbations des examens biologiques. Leur incidence globale est légèrement plus élevée avec Rebif 44 qu'avec Rebif 22 µg. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques, il est recommandé d'effectuer une surveillance des enzymes hépatiques et un suivi NFS-plaquettes à intervalles réguliers (1, 3 et 6 mois) après la mise sous traitement par Rebif, puis périodiquement, en l'absence de symptômes cliniques. Ces examens doivent être plus fréquents à l'instauration du traitement par Rebif 44 µg. Les patients traités par Rebif peuvent quelquefois développer des anomalies thyroïdiennes ou présenter une aggravation de troubles thyroïdiens préexistants. Des dosages thyroïdiens sont recommandés avant instauration du traitement. S'ils sont anormaux, ils seront répétés tous les 6 à 12 mois. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes de dysfonctionnement thyroïdien (cf. Effets indésirables). L'administration d'interféron bêta-1a doit se faire avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques sévères et ceux présentant une immunodépression sévère. Des anticorps sériques neutralisants peuvent apparaître vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. L'incidence exacte de ces anticorps est à ce jour incertaine. Les données cliniques indiquent qu'après 24 à 48 mois de traitement par Rebif, environ 24 % (Rebif 22 µg) et environ 13 à 14 % (Rebif 44 µg) des patients développent des anticorps sériques persistants, neutralisants vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. La présence d'anticorps atténue la réponse pharmacodynamique à l'interféron bêta-1a (bêta-2 microglobuline et néoptérine). Bien que la signification clinique de l'induction de ces anticorps n'ait pas été complètement établie, le développement d'anticorps neutralisants est associé à une moindre efficacité sur les paramètres cliniques et l'IRM. Si un patient répond faiblement au traitement par Rebif et développe des anticorps neutralisants, le médecin traitant devra réévaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Rebif. Les différentes définitions de la présence d'anticorps sériques, ainsi que la multiplicité de tests permettant leur détection, limitent la possibilité de comparaison de l'antigénicité entre médicaments. Seules quelques rares données de tolérance et d'efficacité concernant des patients non ambulatoires atteints de sclérose en plaques sont disponibles. Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints d'une sclérose en plaques primaire progressive et ne doit pas être utilisé chez ces patients. Ce médicament contient 1,0 mg d'alcool benzylique par dose de 0,2 ml (ser 8,8 µg) et 2,5 mg d'alcool benzylique par dose de 0,5 ml. Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans. **INTERACTIONS** : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme avec l'interféron bêta-1a. Il a été établi que les interférons réduisent l'activité des enzymes hépatiques dépendantes du cytochrome P450 chez l'homme et l'animal. La prudence s'impose en cas d'administration simultanée de Rebif avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système hépatique du cytochrome P450, par exemple les anticonvulsivants et certaines catégories d'antidépresseurs. L'interaction de Rebif avec des corticostéroïdes ou l'hormone

adrénocorticotrophique (ACTH) n'a pas été étudiée systématiquement. Des études cliniques indiquent que les patients atteints de sclérose en plaques peuvent recevoir Rebif et des corticostéroïdes ou de l'ACTH au décours des poussées. **FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Femmes en âge de procréer** : Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception appropriées. En cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours d'un traitement par Rebif, la patiente doit être informée des risques éventuels et un arrêt du traitement doit être envisagé (cf. Sécurité préclinique). Dans le cas d'une grossesse chez une patiente ayant un taux de poussées élevé avant que le traitement ne débute, le risque de survenue d'une poussée sévère consécutive à l'arrêt du traitement par Rebif doit être mis en balance avec une augmentation du risque d'avortement spontané. **Grossesse** : Les informations sur l'utilisation de Rebif durant la grossesse sont limitées. Les données disponibles indiquent qu'il pourrait y avoir un risque accru d'avortement spontané. Par conséquent, l'initiation du traitement est contre-indiquée pendant la grossesse (cf. Contre-indications). **Allaitement** : Il n'existe aucune donnée concernant le passage de Rebif dans le lait maternel. En raison du risque de survenue d'effets indésirables graves chez les enfants nourris au sein, la décision d'arrêter soit l'allaitement, soit le traitement par Rebif, doit être prise. **CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES** : Des effets indésirables (sensations de vertige) affectant le système nerveux central sont associés à l'utilisation de l'interféron bêta : ils peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine (cf. Effets indésirables). **EFFETS INDESIRABLES** : Les effets indésirables associés au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liés au syndrome pseudogrippal. Les symptômes pseudogrippaux ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement. Environ 70 % des patients traités par Rebif sont susceptibles de présenter un syndrome pseudogrippal, typique des interférons, au cours des 6 premiers mois de traitement. Des réactions au site d'injection, essentiellement inflammation modérée ou érythème, surviennent chez environ 30 % des patients. Des augmentations asymptomatiques des paramètres biologiques de la fonction hépatique et des diminutions des globules blancs sont également fréquentes. La majorité des effets indésirables observés avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérés, réversibles et sensibles à des diminutions de dose. En cas d'effets indésirables sévères ou persistants, la dose de Rebif peut être temporairement diminuée ou les injections interrompues, selon l'avis du médecin. Les effets indésirables rapportés ci-dessous sont classés selon leur fréquence de survenue : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Rebif 22 µg/0,5 ml et Rebif 22 µg : les données présentées, issues de la compilation des résultats de plusieurs essais cliniques dans la sclérose en plaques (placebo = 824 patients ; Rebif 22 µg, 3 fois/semaine = 398 patients ; Rebif 44 µg, 3 fois/semaine = 727 patients), montrent la fréquence des effets indésirables observés à 6 mois (supérieure au placebo). Rebif 44 µg/0,5 ml, Rebif 44 µg et coffret Rebif 8,8 µg et 22 µg : les données sont issues de plusieurs essais cliniques contrôlés portant sur la sclérose en plaques et montrent la fréquence des effets indésirables observés plus fréquemment que sous placebo. Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous selon leur fréquence de survenue et la classification MedDRA par appareil/système.

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Infections et infestations			Abcès au site d'injection	Infections au site d'injection (dont cellulite)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie			Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)/ Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques
Affections endocriniennes			Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie	
Affections psychiatriques		Dépression, insomnie		Tentative de suicide
Affections du système nerveux	Maux de tête			Convulsions, troubles neurologiques transitoires (hypoesthésie, spasmes musculaires, paresthésie, difficultés à la marche, raideur musculo-squelettique) similaires à ceux observés lors des poussées de sclérose en plaques
Affections oculaires				Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, tâches floconneuses, occlusion d'une veine ou d'une artère rétinienne)
Affections vasculaires				Événements thrombo-emboliques
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dyspnée
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, vomissements, nausées		
Affections hépatobiliaires				Insuffisance hépatique, hépatite associée ou non à un ictère, hépatite auto-immune

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses		Angioedème, urticaire, érythème polymorphe, réactions cutanées de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, alopecie
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie, arthralgie		Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudogrippal	Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre	Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection	
Investigations	Augmentation asymptomatique des transaminases	Forte augmentation des transaminases		

* Effets indésirables identifiés au cours de la surveillance post-marketing (fréquence indéterminée)

L'interféron bêta peut entraîner une atteinte hépatique sévère. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. La plupart du temps, l'insuffisance hépatique sévère est survenue au cours des six premiers mois de traitement. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié. Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou d'autres signes cliniques témoins d'un dysfonctionnement hépatique (cf. Mises en garde). Anorexie, étourdissements, anxiété, arythmies, vasodilatation et palpitations, ménorragie et métrorragie ont été associés à l'administration d'interférons. La production d'auto-anticorps peut s'accroître pendant le traitement par interféron bêta.

SURDOSAGE : En cas de surdosage, les patients devront être hospitalisés pour surveillance et un traitement approprié sera dispensé. **PHARMACODYNAMIE :** Classe pharmacothérapeutique : immunostimulants, interférons, code ATC : L03AB07. Les interférons (IFNs) appartiennent à un groupe de glycoprotéines endogènes possédant des propriétés immunomodulatrices, antivirales et antiprolifératives. Rebif (interféron bêta-1a) partage la même séquence d'acides aminés que l'interféron bêta humain endogène. Il est produit à partir de cellules de mammifères (Chinese hamster ovary) et est donc glycosylé comme la protéine naturelle. Le mécanisme d'action précis de Rebif dans la sclérose en plaques est encore à l'étude. **Événement clinique isolé évocateur d'une sclérose en plaques** (Rebif 44 µg/0,5 ml, Rebif 44 µg et coffret Rebif 8,8 µg et 22 µg) : Un essai clinique contrôlé de Rebif sur 2 ans a été mené chez des patients présentant un événement clinique isolé évocateur d'une démyélinisation due à la sclérose en plaques. Les patients enrôlés dans l'essai présentaient au moins deux lésions cliniquement silencieuses sur l'IRM en T2, mesurant au moins 3 mm et dont au moins une était ovoïde ou périventriculaire ou sous-tentorielle. Toute maladie, autre que la sclérose en plaques, susceptible de mieux expliquer les signes et symptômes du patient devait avoir été exclue. Les patients ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit Rebif 44 µg 3 fois par semaine, soit Rebif 44 µg 1 fois par semaine, soit un placebo. En cas de survenue d'un deuxième événement clinique démyélinisant, confirmant une sclérose en plaques cliniquement définie, les patients ont été traités à la posologie recommandée de 44 µg de Rebif 3 fois par semaine en ouvert, tout en maintenant l'aveugle sur la randomisation initiale. Les résultats de cette étude concernant l'efficacité de Rebif à 44 µg 3 fois par semaine par rapport au placebo ont été les suivants :

Paramètres statistiques	Traitement		Comparaison des traitements Rebif 44 µg 3 fois/semaine versus placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3 fois/semaine* (n=171)	Réduction du risque	Rapport de risques [IC à 95 %] (Modèle de Cox)	Valeur de <i>p</i> (log-rank)
Conversion selon les critères de McDonald (2005)					
Nbre d'événements	144	106	51 %	0,49 [0,38-0,64]	< 0,001
Estimation de Kaplan-Meier	85,8 %	62,5 %			
Conversion en SEP cliniquement définie (CDMS)					
Nbre d'événements	60	33	52 %	0,48 [0,31-0,73]	< 0,001
Estimation de Kaplan-Meier	37,5 %	20,6 %			
Nbre moyen de lésions actives combinées par sujet et par IRM pendant la période en double aveugle					
Moyenne (écart-type)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14-0,26]	< 0,001
*3 fois/semaine = trois fois par semaine					

A ce jour, il n'existe aucune définition bien établie d'un patient à haut risque, mais une approche plus conservatrice propose d'accepter au moins neuf lésions hyperintenses en T2 sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion en T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le Gd sur une IRM de suivi effectuée au moins 1 mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, le traitement ne doit être envisagé que chez les patients classés comme étant à haut risque.

Sclérose en plaques récurrente/rémittente : La sécurité et l'efficacité de Rebif ont été évaluées chez des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente à des posologies de 11 à 44 µg (3 à 12 millions UI), administrés 3 fois par semaine par voie sous-cutanée. A la posologie autorisée, il a été démontré que Rebif (22 µg et 44 µg) réduisait la fréquence (environ 30 % sur 2 ans) et la sévérité des poussées cliniques chez les patients ayant eu au moins deux poussées au cours des deux années précédentes et présentant un score EDSS de 0 à 5.0 à l'inclusion. Le pourcentage de patients présentant une progression du handicap, définie par l'augmentation d'au moins un point sur l'échelle EDSS, confirmée à trois mois, a été réduit de 39 % (placebo) à 30 % (Rebif 22 µg) et 27 % (Rebif 44 µg). Sur une période de 4 ans, on a constaté une réduction de 22 % du taux moyen de poussées chez les patients traités par Rebif 22 µg et de 29 % chez les patients traités par Rebif 44 µg, par rapport à un groupe de patients sous placebo pendant 2 ans, puis sous Rebif 22 ou 44 µg pendant 2 ans.

Sclérose en plaques secondairement progressive : Dans une étude menée sur 3 ans chez des patients présentant une forme secondairement progressive de sclérose en plaques (score EDSS de 3 à 6.5) avec une progression clinique significative au cours des deux années précédentes et qui n'ont pas eu de poussées au cours des 8 semaines précédentes, Rebif n'a pas montré d'efficacité significative sur la progression du handicap, mais une réduction du taux de poussées d'environ 30 % a été observée. L'analyse des résultats sur les deux sous-populations (patients avec poussées et patients sans poussées au cours des 2 années précédant leur inclusion dans l'étude) ne montre pas d'effet chez les patients sans poussées mais uniquement chez les patients du sous-groupe avec poussées ; dans ce sous-groupe, le pourcentage de patients présentant une progression du handicap à la fin de l'étude a été réduit : 70 % sous placebo versus 57 % sous Rebif (groupe Rebif 22 et 44 µg combiné). Ces résultats obtenus à partir d'une analyse en sous-groupe a posteriori doivent cependant être interprétés avec prudence.

Sclérose en plaques primaire progressive : Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints de la forme primaire progressive de sclérose en plaques et ne devrait pas être administré à ces patients.

PHARMACOCINETIQUE : Après administration par voie intraveineuse à des volontaires sains, le taux sérique de l'interféron bêta-1a chute rapidement, de façon multi-exponentielle, proportionnellement à la dose injectée. La demi-vie initiale est de l'ordre de quelques minutes et la demi-vie finale est de plusieurs heures, avec présence possible d'un compartiment profond. Après administration par voie sous-cutanée ou intramusculaire, les taux sériques d'interféron bêta restent faibles, mais sont encore décelables 12 à 24 h après

l'injection. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente. Après une injection de 60 µg, le pic de concentration maximum, mesuré par la méthode immunosérologique, est approximativement de 6 à 10 UI/ml, environ 3 h (en moyenne) après l'injection. Après administration sous-cutanée de la même dose, répétée toutes les 48 heures 4 fois de suite, il se produit une accumulation modérée (environ 2,5 x ASC). Indépendamment du mode d'administration, des changements pharmacodynamiques importants sont associés à l'administration de Rebif. Après une injection unique, l'activité intracellulaire et sérique de la 2-5A synthétase et les concentrations sériques de la bêta-2 microglobuline et néoptérine augmentent pendant 24 h, puis diminuent en deux jours. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées produisent des réponses totalement superposables. Après l'administration sous-cutanée toutes les 48 h 4 fois de suite, ces réponses biologiques restent élevées, sans apparition de signe de tolérance. L'interféron bêta-1a est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins. **SECURITE PRECLINIQUE** : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il n'y a pas eu d'étude de carcinogenèse avec Rebif. Une étude de toxicité fœto-embryonnaire réalisée chez le singe n'a pas mis en évidence d'anomalie de la fonction de reproduction. Sur la base d'observations avec d'autres interférons alpha et bêta, un risque accru d'avortement ne peut pas être exclu. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible. **MODALITES DE CONSERVATION** : *Durée de conservation* : 18 mois. A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) ; éviter de placer à proximité du compartiment congélateur. Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption. *Sol inj en cartouche* : le dispositif (RebiSmart ou RebiSlide) contenant une cartouche préremplie de Rebif doit être conservé dans sa boîte de stockage et au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). *Après la première injection* : utiliser dans un délai de 28 jours. **MODALITES DE MANIPULATION ET D'ELIMINATION** : Seule une solution limpide à opalescente, sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être utilisée. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. La *solution injectable en cartouche préremplie* est prête à l'emploi avec le dispositif d'injection électronique RebiSmart ou le stylo injecteur manuel RebiSlide. Pour la conservation du dispositif avec une cartouche, cf. Modalités de conservation. Tous les systèmes d'injection peuvent ne pas être disponibles. Pour usage multiple. La *solution injectable en seringue préremplie* est prête à l'emploi. Elle peut également être administrée au moyen d'un auto-injecteur adapté. A usage unique seulement. **RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS** : Titulaire AMM : Merck Serono Europe Limited, Londres, Royaume-Uni. LISTE I. Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie. *Rebif 22 µg/0,5 ml* : AMM EU/1/98/063/008 (2009, rév. 27.06.2012). CIP N° 34009**39314662** (4 cart). Prix : 823,62 €. CTJ = 29,42 €/jour. *Rebif 44 µg/0,5 ml* : AMM EU/1/98/063/009 (2009, rév. 27.06.2012). CIP N° 34009**39314723** (4 cart). Prix : 880,80 €. CTJ = 31,46 €/jour. *Coffret Rebif 8,8 µg+22 µg* : AMM EU/1/98/063/007 (2006, rév. 27.06.2012). CIP N° 34009**37590273** (6 ser + 6 ser). Prix : 766,49 €. *Rebif 22 µg* : AMM EU/1/98/063/003 (1998, rév. 27.06.2012). CIP N° 34009**34741708** (12 ser). Prix : 823,62 €. CTJ = 29,42 €/jour. *Rebif 44 µg* : AMM EU/1/98/063/006 (1999, rév. 27.06.2012). CIP N° 34009**35080936** (12 ser). Prix : 880,80 €. CTJ = 31,46 €/jour. Remboursement Séc. Soc. à 65 %, sauf indication dans le premier événement démyélinisant non remboursable à la date du 02.08.2012 (demande d'admission à l'étude). **Médicament d'exception : prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique.** Collect. **Merck Serono** : 37 rue Saint-Romain F-69379 Lyon cedex 08. Tél : 04 72 78 25 25. Information médicale/Pharmacovigilance : Tél (N° vert) : 0 800 888 024. Site web : www.merckserono.fr. E-mail : infoqualit@merck.fr. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles

sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.
MLL 2012-08-02.